



TITLE:

泌尿器系腫瘍特に膀胱腫瘍に対する術後補助化学療法剤としてのCarmofur(ミフロール)の効果について

AUTHOR(S):

西尾, 正一; 岸本, 武利; 前川, 正信; 川喜多, 順二; 船井, 勝七; 森川, 洋二; 早原, 信行; ... 岩井, 省三; 山口, 哲男; 松村, 俊宏

CITATION:

西尾, 正一 ...[et al]. 泌尿器系腫瘍特に膀胱腫瘍に対する術後補助化学療法剤としてのCarmofur(ミフロール)の効果について. 泌尿器科紀要 1987, 33(2): 295-303

ISSUE DATE:

1987-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119035>

RIGHT:

泌尿器系腫瘍特に膀胱腫瘍に対する術後補助化学療法剤としての Carmofur (ミフロール®) の効果について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任：前川正信教授)

西尾 正一*・岸本 武利・前川 正信

和泉市立病院泌尿器科 (部長：川喜多順二)

川 喜 多 順 二

大阪市立伊丹病院泌尿器科 (部長：船井勝七)

船 井 勝 七

大阪通信病院泌尿器科 (医長：森川洋二)

森 川 洋 二

大阪鉄道病院泌尿器科 (部長：早原信行)

早 原 信 行

国家公務員共済組合連合会大手前病院泌尿器科

(部長：結城清之)

結 城 清 之

大阪市立北市民病院泌尿器科 (部長：安本亮二)

安 本 亮 二

公立忠岡病院泌尿器科 (医長：加藤禎一)

加 藤 禎 一

大阪市立十三市民病院泌尿器科 (部長：辻田正昭)

辻 田 正 昭

吹田市立吹田市民病院泌尿器科 (部長：大山武司)

大 山 武 司

大阪市立豊中病院泌尿器科 (部長：西島高明)

西 島 高 明

大阪市立城北市民病院泌尿器科 (部長：川村正喜)

川 村 正 喜

大阪市立住吉市民病院泌尿器科

(医長：岩井省三)

岩 井 省 三

八尾市立病院泌尿器科 (部長：山口哲男)

山 口 哲 男

大阪市立桃山市民病院泌尿器科 (部長：松村俊宏)

松 村 俊 宏

STUDY ON EFFECTIVENESS OF CARMOFUR (MIFUROL®) FOR UROGENITAL CARCINOMA, ESPECIALLY BLADDER CANCER, AS A POST-OPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

Shoichi NISHIO, Taketoshi KISHIMOTO

and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

Junji KAWAKITA

From the Department of Urology,

Izumi Municipal Hospital

(Chief: Dr. J. Kawakita)

Katsuhichi FUNAI

From the Department of Urology, Itami Municipal Hospital

(Chief: Dr. K. Funai)

Yoji MORIKAWA

From the Department of Urology, Osaka Teishin Hospital

(Chief: Dr. Y. Morikawa)

Nobuyuki HAYAHARA

From the Department of Urology,

Osaka Hospital of National Railway

(Chief: Dr. N. Hayahara)

* 現：生長会府中病院泌尿器科

Kiyoshi YUKI

From the Department of Urology, Otemae Hospital
(Chief: Dr. K. Yuki)

Ryoji YASUMOTO

From the Department of Urology, Kita Municipal Hospital
(Chief: Dr. R. Yasumoto)

Yoshikazu KATO

From the Department of Urology,
Tadaoka Municipal Hospital
(Chief: Dr. K. Kato)

Masaaki TSUJITA

From the Department of Urology, Juso Municipal Hospital
(Chief: Dr. M. Tsujita)

Takeshi OYAMA

From the Department of Urology,
Suita Municipal Hospital
(Chief: Dr. T. Oyama)

Takaaki NISHIJIMA

From the Department of Urology,
Toyonaka Municipal Hospital
(Chief: Dr. T. Nishijima)

Masaki KAWAMURA

From the Department of Urology,
Shirokita Municipal Hospital
(Chief: Dr. M. Kawamura)

Shozo IWAI

From the Department of Urology,
Sumiyoshi Municipal Hospital
(Chief: Dr. S. Iwai)

Tetsuo YAMAGUCHI

From the Department of Urology, Yao Municipal Hospital
(Chief: Dr. T. Yamaguchi)

Toshiro MATSUMURA

From the Department of Urology,
Momoyama Municipal Hospital
(Chief: Dr. T. Matsumura)

This study was carried out to evaluate the effects of carmofur (Mifuro[®]), a masked compound of 5-fluorouracil (5-FU), in preventing postoperative recurrence of urogenital carcinoma (especially in bladder cancer). Carmofur was given orally at the dose of 300~600 mg/day to 134 patients (90 males and 44 females) after the resection. Out of 134 patients, 121 patients were evaluable and the rate of their recurrence was 10.7%. The rate of cumulative nonrecurrence for 65 patients it was 96.0, 73.0 and 60.8% in 1, 2 and 3 years, respectively. The group of curative resection demonstrated a higher cumulative nonrecurrence rate than that of noncurative or palliative resection group. In considering the resection methods, transurethral resection of bladder tumor group demonstrated a higher rate than partial or total cystectomy.

The average concentration of 5-FU in serum was 0.65 $\mu\text{g/ml}$ at 120 minutes after oral administration of 200 mg of carmofur. Moreover, the concentration of 5-FU (15~35 $\mu\text{g/ml}$) in urine was higher than that of carmofur.

The rate of side effects that appeared was 19.6%. The side effects were hot feeling (12.2%), pollakisuria (4.3%), anorexia (4.3%), an antabuse-like reaction by drinking (3.8%) and so on.

These results were similar to those already reported.

Key words: Carmofur, Bladder cancer, Recurrence rate

緒 言

泌尿器系腫瘍に対する手術療法の発展はめざましいものがあるが、こと再発という面からみると問題は山積している。即ち、いかに再発を抑制するか、また、進行癌に対する術後の予後をいかに改善するかが大き

な課題である。

近年、それらの課題を解決する一手段として化学療法が認知されつつあり、化学療法剤の単独または多剤併用による膀胱内直接注入法、全身効果を目的としたそれらの経口または注射療法、免疫化学療法さらには放射線との併用療法が施行されている。

われわれはこれらのうち化学療法剤による再発予後を検討する目的で FU 系薬剤のなかで特に大腸癌、胃癌、乳癌に有効性が立証されている¹⁾ carmofur (ミフロール[®]) を泌尿器系腫瘍の術後補助化学療法として長期使用してきた結果について報告する。

なお, carmofur (ミフロール[®]) は肝臓の薬物代謝酵素 P450 のみならず, 化合物の物理化学的性質により (弱酸性〜アルカリ性で) 徐々に 5-FU に変換される²⁾ ため, 血中・リンパ液中・腫瘍組織内濃度が高く, かつ持続性に優れるという特性を持っているといわれている³⁻⁷⁾。

対 象 症 例

対象症例は1982年4月から1985年7月までの3年3カ月の間に本研究に参加した15施設において受診した183名 (男性130名, 女性53名), 年齢32~85歳 (平均65.6歳) であった。癌種別には膀胱癌134例, 腎癌26例, 尿管癌4例, 前立腺癌6例, その他13例 (腎盂癌3例, 尿膜管癌3例, 陰茎癌3例, 睪丸腫瘍2例, 後腹膜肉腫1例, 転移性膀胱癌1例) であった (Table

1)。

今回は症例数の多かった膀胱癌134例について検討した。術式別頻度では TUC 2例を含め TUR-Bt が80例, ついで全摘除術20例, 部分切除術17例, 非手術11例, 不明6例。根治度別には治癒59例, 非治癒35例, 姑息6例などであった (Table 2)。

薬剤投与方法

術後経口摂取可能な時期より carmofur 300~600 mg/日 (ミフロール[®] 3~6錠) を3回に分け毎食後連日経口投与した。

原則的には carmofur 単独投与としたが, 止むを得ず他剤と併用した場合がある。

投与量と背景因子の関連性

1. 術式別投与量 (Table 3)

1日投与量として 300 mg が70例と全体の 52.2% を占め, 600 mg は58例 (43.3%) であった。術式別では 300 mg 投与が45例, 400 mg 投与を加えて51例 (63.8%) と TUR-Bt に 600 mg 以下の投与量の例

Table 1. Sex and age distribution of the patients group in various urogenital carcinoma

(No. of patients)						
Sex	Bladder	Kidney	Ureter	Prostate	Others	Total
Male	90	20	3	6	11	130
Female	44	6	1	0	2	53
Total	134	26	4	6	23	183

Age						
	Bladder	Kidney	Ureter	Prostate	Others	Total
<40	3	0	0	0	1	4
40~	3	4	0	0	2	9
50~	37	12	0	0	2	51
60~	28	5	2	2	4	41
70~	49	3	2	3	3	60
80~	11	1	0	1	1	14
Unknown	3	1	0	0	0	4
Total	134	26	4	6	13	183

Table 2. Operative method and object of surgery

(No. of patients)						
Method	Object	Curative	Noncurative	Palliative	Unknown	Total
TUR-Bt		40	27 *	2	11	80
Total cystectomy		12	0	1	/	20
Partial cystectomy		6	6	1	4	17
Not done		0	0	0	0	11
Unknown		1	2	2	1	6
Total		59	35	6	23	134

* : 2 cases = TUC

が多かった。全摘除術と部分切除術例はいずれも 300 mg, 600 mg 投与共同数であった。

2. Grade 別投与量 (Table 3)

Grade 2 が 64 例, grade 3 が 45 例で合計 109 例 (81.3%) と多かったが, 300 mg が多く, 600 mg 投与でも同じ傾向にあった。

3. 観察期間投与量 (Table 3)

投与 6 カ月未満の症例が 63 例と多いが継続中であり, 2 年以上経過した例は 20 例であった。投与量別には 300 mg と 600 mg と同じ傾向がみられた。

4. 術式別投与期間

術式による症例数の片寄りを考慮しても TUR-Bt で 2 年以上の投与例が 17 例, 3 年以上の投与例も 8 例 (10%) あった。部分切除術例にも 2 年以上の投与例が 2 例あった。長期投与例は TUR-Bt 症例に多かった。

成 績

膀胱癌 134 例のうち非手術例 11 例および術前投与された 2 例を除外した 121 例について術式別再発の有無をみると TUR-Bt で 80 例中 10 例 (12.5%), 全摘除術例で 19 例中 2 例 (10.5%), 部分切除術例 17 例中 1 例 (5.9%) であった (Table 4)。

TUR-Bt 例の再発例にはミフロール® 2 週間の投与後, 転院による未投与期間中に再発した 1 例および投与 8 日, 88 日後副作用のため中止し, 再発した 2 例が

Table 3. Dose of Mifurool and operative method, grade, administration periods.

(No. of patients)					
Method	Dose	300mg	400mg	600mg	Total
TUR-Bt		45	6	29	80
Total cystectomy		10	0	10	20
Partial cystectomy		9	0	8	17
Not done		3	0	8	11
Unknown		3	0	3	6
Total		70	6	58	134

Grade					
G ₀		0	0	0	0
G ₁		3	1	7	11
G ₂		38	3	23	64
G ₃		21	2	22	45
Unknown		8	0	6	14
Total		70	6	58	134

Periods (Months)					
< 6		37	1	25	63
6 ~		13	1	11	25
12~		1	2	5	8
18~		8	1	9	18
24~		3	0	1	4
30~		4	0	4	8
36~		4	1	3	8
Total		70	6	58	134

Table 4. Prognosis and dose of Mifurool, operative method, object of surgery

(No. of patients)				
Dose	Recurrence or Metastasis		Unknown	Total
	Positive *	Negative		
300mg	6	59	1	66
400mg	1	5	0	6
600mg	6	43	0	49
Total	13	107	1	121

Operative Method				
Curative	5	53	0	58
Noncurative	4	30	1	35
Palliative	1	4	0	5
Unknown	3	20	0	23
Total	13	107	1	121

Object of Surgery				
TUR-Bt	10	69	1	80
Total cystectomy	2	17	0	19
Partial cystectomy	1	16	0	17
Unknown	0	5	0	5
Total	13	107	1	121

* : After administration of Mifurool

含まれている。

投与量別再発の有無 (Table 4) については 300 mg 投与例で 66 例中 6 例 (9.1%), 600 mg 投与例では 49 例中 6 例 (12.2%) であった。

さらに, 根治度別再発の有無 (Table 4) では治癒 58 例中 5 例 (8.6%), 非治癒 35 例中 4 例 (11.4%), 姑息 5 例中 1 例 (20%) に再発を認めた。治癒例における再発率は少なかった。

つぎに, 術後 2 カ月以内に投薬が開始された 65 症例について Kaplan-Meier 法によって累積非再発率を求めた。1 年, 2 年, 3 年の累積非再発率はそれぞれ 96.0%, 73.0%, 60.8% であった (Fig. 1)。またいくつかの背景因子別にみると,

1. 術式別累積非再発率 (Fig. 2)

2 年累積非再発率は TUR-Bt 例で 76.9%, 全摘除術例 + 部分切除術例で 61.1% であった。また TUR-Bt 例の 3 年累積非再発率は 64.1% であった。

2. Grade 別累積非再発率 (Fig. 3)

G₀~2 を I 群, G₃ を II 群に分けてみると 2 年累積非再発率は I 群で 70.7%, II 群で 75.0%, 3 年では I 群 53.0%, II 群 75.0% であった。

3. 根治度別累積非再発率 (Fig. 4)

治癒例, 非治癒例の 2 年, 3 年累積非再発率はそれぞれ 79.7%, 67.5% であり, 治癒例の累積非再発率が高かった。

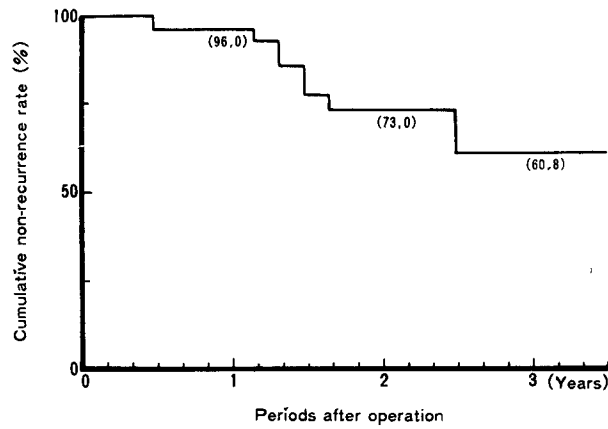


Fig. 1. Cumulative non-recurrence rate in 65 patients

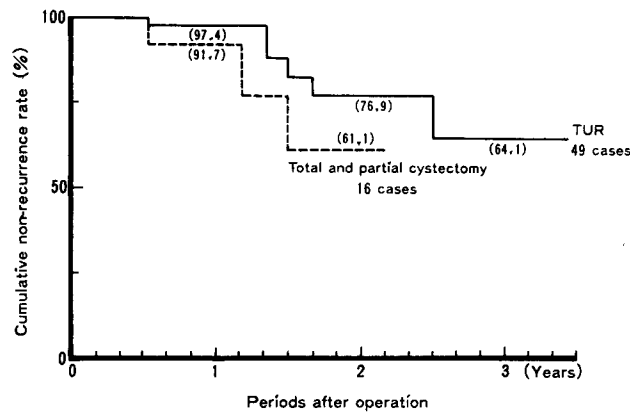


Fig. 2. Cumulative non-recurrence rate at different operative methods

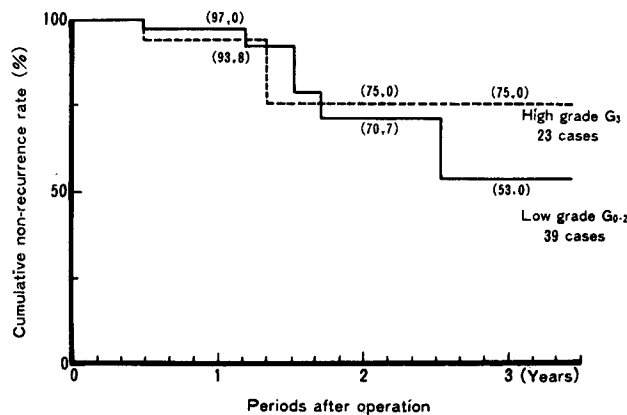


Fig. 3. Cumulative non-recurrence at different grade

4. 併用薬剤の有無別累積非再発率 (Fig. 5)

併用薬 (diacetyl-glucaro- (1,4) (6,3) dilactone, 化学療法剤, 免疫賦活剤) 使用・未使用例の2年累積

非再発率はそれぞれ68.8%, 79.6%と未使用例が高率であった。また使用例の3年累積非再発率は57.3%であった。

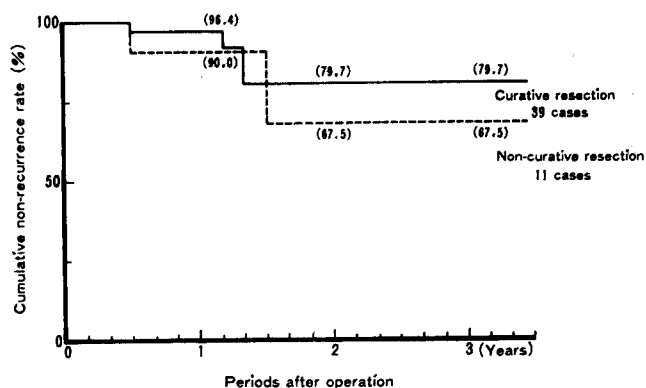


Fig. 4. Cumulative non-recurrence rate at different object of surgery

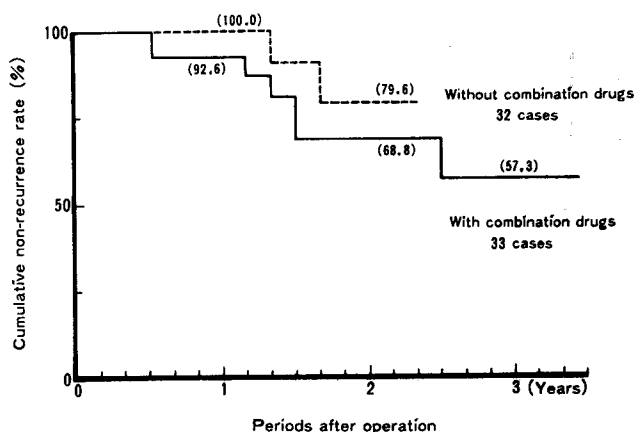


Fig. 5. Cumulative non-recurrence rate with or without combination drugs

血 中 濃 度

入院患者6名について carmofur (ミフロール®) 200 mg 経口投与後、30分、60分、90分、120分に採血し、得られた血清中のミフロール画分および 5-FU 濃度を chemical assay 法にて測定した。6例の平均値は 5-FU 濃度において30分後 0.09 mcg/ml を示し、以後漸次増加し、120分には 0.65 mcg/ml と高値を示した。ミフロール画分もほぼ平行に推移した (Fig. 6)。

尿 中 濃 度

9名の患者に carmofur (ミフロール®) 200 mg を経口投与し、各々の時間に採尿した尿について尿中のミフロール画分および 5-FU 濃度を chemical assay 法にて測定した結果、傾向としてミフロール画分より高い 5-FU 濃度 (15~35 mcg/ml) を示した (Fig. 7)。

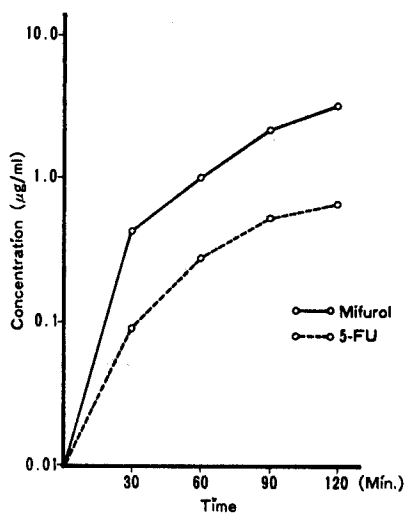


Fig. 6. Concentration of 5-FU and Mifurol in serum after oral administration of Mifurol (Mean of 6 patients)

副 作 用

全症例184例中36例(19.6%)に薬剤によると考えられる副作用が認められた。副作用の種類は(Table 5)に示す如く、尿意頻数4.3%, 熱感2.2%, 排尿痛1.6%, 消化器系として食欲不振4.3%, 腹痛1.6%, 腹部不快感0.5%, 嘔気・嘔吐0.5%などがあり、飲酒による Antabuse 様の作用が3.8%認められた。

考 察

本研究の目的は種々の泌尿器系腫瘍に対し carmo-fur (ミフロール®) の術後再発防止効果を検討することにあったが、集積した184例のうち腎癌、尿管癌、前立腺癌およびその他の癌の50例は各々の症例数が少なかったため、特に膀胱癌の134例について検討した。

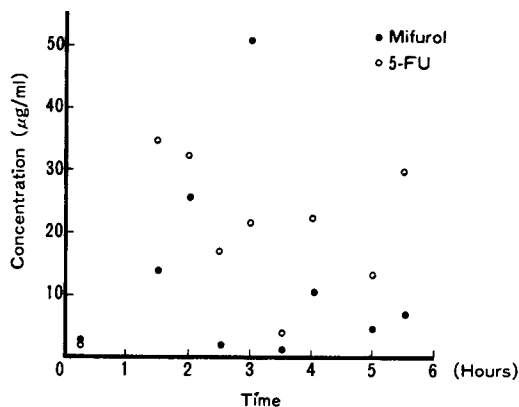


Fig. 7. Concentration of 5-FU and Mifurof in urine after oral administration of Mifurof (9 patients)

Table 5. Side effects by Mifurof

Number of Patients Surveyed	183
Number of Patients Reporting Side Effects	36 (19.6%)
Items	No. of Episodes
Feeling Hot	4 (2.2)
Pollakuria	8 (4.3)
Anorexia	8 (4.3)
Abdominal Pain	3 (1.6)
Palpitation	3 (1.6)
Eruption	3 (1.6)
Miction Pain	3 (1.6)
Dizziness	2 (1.1)
Abdominal Discomfort	1 (0.5)
Itching	1 (0.5)
Nausea or Vomiting	1 (0.5)
General Fatigue	1 (0.5)
Chilosis	1 (0.5)
Interaction with Alcohol	7 (3.8)

膀胱癌の再発の一因として腫瘍辺縁上皮細胞の metamorphosis による深部浸潤癌、転移性癌への変換が挙げられている⁹⁾。この観点からこれまで再発予防の目的で化学療法剤の局所膀胱内注入療法が検討されてきた⁹⁻¹⁴⁾。化学療法剤としてシトシンアラビノシド、カルボコン、マイトマイシン C、ブレオマイシン、5-FU などが併用して用いられている。一方転移の防止も含めた全身的予防効果を目的に化学療法剤の経口的、経直腸的投与による検討が試みられるようになってきた¹⁵⁻¹⁶⁾。

今回、われわれはこの再発・転移の防止という意味において経口的に投与して高い血中濃度を長時間持続し、かつ、リンパ液への移行も速かで、液中濃度も高いといわれている carmo-fur (ミフロール®) を 300

mg~600 mg/日を投与した121例中13例(10.7%)に再発を認めた。なお症例数に問題があるが、TUR-Bt (TUC 2例を含む) 例で12.5%と全摘+部分切除術例の8.3%よりも再発率が高かったのは術後の厳密な follow の重要さを示唆するものである。

薬剤量による再発率は600 mg/日で12.2%, 600 mg/日以下で9.7%と低用量群で低かったが、有意な差ではなかった。すなわち、投与量の多少もさることながら最少有効濃度に達するか否かが問題になるのではないかと思われる。また根治度別にみた再発率は非治癒例、姑息例の11.4%, 20.0%に対し、治癒例8.6%と少なくとも一般的傾向を示した。

さらに、術後2カ月以内に carmo-fur (ミフロール®) の投与が開始された65例についての累積非再発

率を Kaplan-Meier 法で算出した結果、1年で96.0%、2年で73.0%、3年で60.8%を得たが、三崎ら¹⁶⁾の報告によるテガフルの1年、2年累積非再発率56.5%、46.2%に比べ明らかに高率であった。また、術式別には TUR-Bt 例の2年、3年値は76.9%、64.1%と前者に比し後者は低い傾向にあったが、これは後者に stage の高い例が多かったものと推測される。

悪性度を示す grade 別累積非再発率は3年で G₀₋₂ の I 群、G₃ の II 群それぞれ53.0%、75.0%であり、染野ら¹⁵⁾のフトラフル坐薬についての結果と逆であった。この様な結果から、今後は I 群に含まれる治療方法をさらに慎重に行なわれるべきと考えられ、また術後の厳重な follow up も必要と思われる。

また治癒・非治癒例における1年、2年、3年累積非再発率は各々96.4%、79.7%、79.7%と90.0%、67.5%、67.5%であり、森山ら¹³⁾のキロサイド 200 mg と 5-FU 1,000 mg 併用による膀胱内注入療法の成績 (32.6カ月の非再発率63.6%) や三崎ら¹⁶⁾の HCFU とテガフルの再発防止効果の比較検討の中で報告している1年、2年の非再発率 (テガフルでは56.5%、46.2%、HCFU では70.8%、54.1%) と単純に比較してみると、治癒例、非治癒例のいずれも優れた成績と考えられる。

併用薬有無による2年累積非再発率においても有の群で68.8%、無しの群で79.6%と carmofur 単独使用群に高い傾向がみられた。両群の種々背景要因に差はなかったが、併用薬有の群は主治医の判断で再発の危険性をはらんでいたものと思われる。

再発予防という観点からみると、当然全身効果を期待することにある。その効果を予測する一手段として血中の薬剤濃度とりわけ masked compound の場合は活性体としての濃度が問題になる。今回は 5-FU の濃度を指標に置いて検討したが、carmofur 200 mg の経口投与後120分まで徐々に増加し、0.65 µg/ml と高い濃度を示した。これは種々の癌患者についての報告¹⁷⁻¹⁹⁾に類似しており、本研究の成果を裏付ける一因と考えている。

また carmofur 投与後、任意の時間に採尿した尿中のミフロール画分と 5-FU の濃度を対比すると、血中濃度の場合とは逆にミフロール画分濃度より 5-FU 濃度が高く、15~35 µg/ml と非常に高い値を示した。この結果より、膀胱保存手術後の膀胱内注入療法に代るとは言えないまでも、注入療法を行なう補助手段として臨床的に応用される可能性がある。

また膀胱癌の尿を介しての長期予防手段の一つとし

て carmofur を考えれば、腫瘍に対する直接作用と転移に対する全身作用を併せ持った合目的な薬剤といえよう。

副作用の発現率は19.6%で、熱感、尿意頻数といった carmofur 特有の症状も含め、これまで多数報告されたものと種類および発現率共ほぼ同様であり、重篤な副作用は認めなかった。

結 語

泌尿器系腫瘍 (膀胱腫瘍) の術後再発予防に対する 5-FU の masked compound である carmofur (ミフロール®) の効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 134例 (男性90例、女性44例) を対象に術後に carmofur (ミフロール®) 300~600 mg/日を連日経口投与した。

2. 解析対象とした121例の再発率は10.7%であった。

3. 術後2カ月以内に投薬が開始された65例についての1年、2年、3年累積非再発率はそれぞれ96.0%、73.0%、60.8%であった。根治度別では治癒例群 > 非治癒例群、術式別では TUR-Bt 例群 > 部分および全摘除術例群のように累積非再発率が高かった。

4. Carmofur (ミフロール®) 200 mg 経口投与後の血中 5-FU 濃度は徐々に増加し、120分後で平均0.65 µg/ml を示した。また尿中 5-FU 濃度は15~35 µg/ml とミフロール画分濃度より高かった。

5. 副作用発現率は19.6%で、熱感 (2.2%)、尿意頻数 (4.3%)、食欲不振 (4.3%)、飲酒による antabuse 様症状 (3.8%) など、他の報告と同様であった。

文 献

- 1) 小山善之：共同研究による新抗癌剤 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) 錠の phase II study. 癌と化学療法 7: 1181~1190, 1980
- 2) 三浦哲夫・内山武夫・高橋正道・山本久美子・小泉四郎・深松一成・齊藤 純: 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) の物理学的性質および安定性. 医薬品研究 11 (1): 73~81, 1980
- 3) Iigo M, Hoshi A, Nakamura A, and Kureitani K: Antitumor activity of 1-alkylcarbamoyl derivatives of 5-fluorouracil in a variety of mouse tumors. Cancer Chemother Pharmacol 1: 203~208, 1978
- 4) 安部能成・平本陽一郎・玉田隆一郎・神代龍之介・狩野 樺・白石守男・児玉好史・井口 潔: 新

- しい制癌剤 HCFU の使用経験. —とくに 癌性胸水, 腹水を有する消化器癌に対する効果について. 癌と化学療法 **8** (5): 723~729, 1981
- 5) 山本 宏・小針孝司・熊倉幹夫・白川 勲・進藤紀・深山裕喜雄・伊黒美樹・氏家 章・滑川 宏・譚 健栄: 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) のラットにおける吸収, 分布および排泄. 薬理と治療 **8** (3): 679~688, 1980
 - 6) Hoshi A, Iigo M, Nakamura A, Yoshida M, and Kuretani K: Antitumor activity of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil in a variety of experimental tumors. *Gann* **67**: 725~731, 1976
 - 7) 森 研二・御園 等・小林 昶・小針孝司・横山昌鶴: 担癌ラットにおける 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (carmofur) の組織内薬剤濃度. 薬理と治療 **11** (5): 1835~1842, 1983
 - 8) Hinmann F: The recurrence of bladder tumors. *J Urol* **83**: 294~300, 1960
 - 9) 九州大学泌尿器科・第一病理学研究グループ (班長百瀬俊郎教授): Cytosine arabinoside と mitomycin C 併用膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 **42**: 19~28, 1980
 - 10) 香川 征・沼田 明・前林浩次・滝川 浩・湯浅誠・橋本寛文・炭谷晴雄・斉木 喬: Carboquone と cytosine arabinoside の併用による膀胱内注入の再発予防効果. 泌尿紀要 **27**: 1099~1102, 1981
 - 11) 林田重昭: 膀胱腫瘍再発予防としての制癌剤の膀胱注入療法. 西日泌尿 **43**: 210~215, 1981
 - 12) 青木 正・伊達成基・中橋彌光: キロサイド膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果について. 新薬と臨床 **31** (9): 1584~1589, 1982
 - 13) 森山正敏・窪田吉信・三浦 猛・執印太郎・野口純男: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の成績. 泌尿紀要 **29**: 351~355, 1983
 - 14) 池内隆夫・小野寺恭忠・甲斐祥生: 表在性膀胱腫瘍に対する mitomycin C と cytosine arabinoside の併用注入療法. 第一 2 報予防注入療法の検討一. 癌と化学療法 **11** (4): 858~863, 1984
 - 15) 染野敬・蛭名謙一・酒井邦彦・高橋卓・北原聡史・小泉雄一郎・石塚源造・鈴木良二・石川博通・小山雄三・鶴田 敦・石川 悟・小磯謙吉・加納勝利・林正健二・内田克紀: フトラフル坐剤[®]による表在性膀胱腫瘍術後の再発予防に関する臨床的研究. 西日泌尿 **47**: 585~590, 1985
 - 16) 三崎俊光・久住治男・酒井 晃・中村武夫・神田静人・美川郁夫・宮城徹三郎・勝見哲郎・折戸松男・川口光平・亀田健一・北川清隆・奥村良二・南後千秋・宮崎公臣・島田宏一郎・竹前克朗・橋本和夫: 泌尿紀要 **31**: 1233~1241, 1985
 - 17) 上田隆美・森本 健・平尾 智・藤本幹夫・浜中良郎・前田貞邦・佐々木武也・沢田圭弘・森本譲・川島正好・政田明德・松本敬之助・酒井克治: HCFU の血中濃度および臨床経験. 癌と化学療法 **7** (8): 1373~1382, 1980
 - 18) Watanabe A, Shiota T, Hayashi S, and Nagashima H: Characteristic pharmacodynamics of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil metabolism in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Current Therapeutic Res* **35** (4): 668~677, 1984
 - 19) 橋本伊久雄・沢田康夫・中村 孝・三上二郎・斎藤美知子・藤田英雄・戸次英一・西代博之・中西昌美・葛西洋一: carmofur (CHFU) の人癌組織内濃度について (2) HCFU 錠および細粒の内服ならびに urokinase の併用による検討. 薬理と治療 **9** (9): 3681~3699, 1981

(1986年2月3日受付)